

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
22. Juli 2004 (22.07.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/060887 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 413/14**,
413/12, 333/44

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,
PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/014871

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO Patent (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(22) Internationales Anmeldedatum:
24. Dezember 2003 (24.12.2003)

Deutsch

(25) Einreichungssprache: Deutsch

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 00 111.5 7. Januar 2003 (07.01.2003) DE

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zwei-Buchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): THOMAS, Christian,
R. [DE/DE]; Falkenberg 28, 42113 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen (DE).

WO 2004/060887 A1

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING 5-CHLORO-N-({5S)-2-OXO-3-[4-(3-OXO-4-MORPHOLINYL)-PHENYL]-1,3-OXA-ZOLIDIN-5-YL}-METHYL)-2-THIOPHENE CARBOXAMIDE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 5-CHLOR-N-({5S)-2-OXO-3-[4-(3-OXO-4-MORPHOLINYL)-PHENYL]-1,3-OXA-ZOLIDIN-5-YL}-METHYL)-2-THIOPHENECARBOXAMID

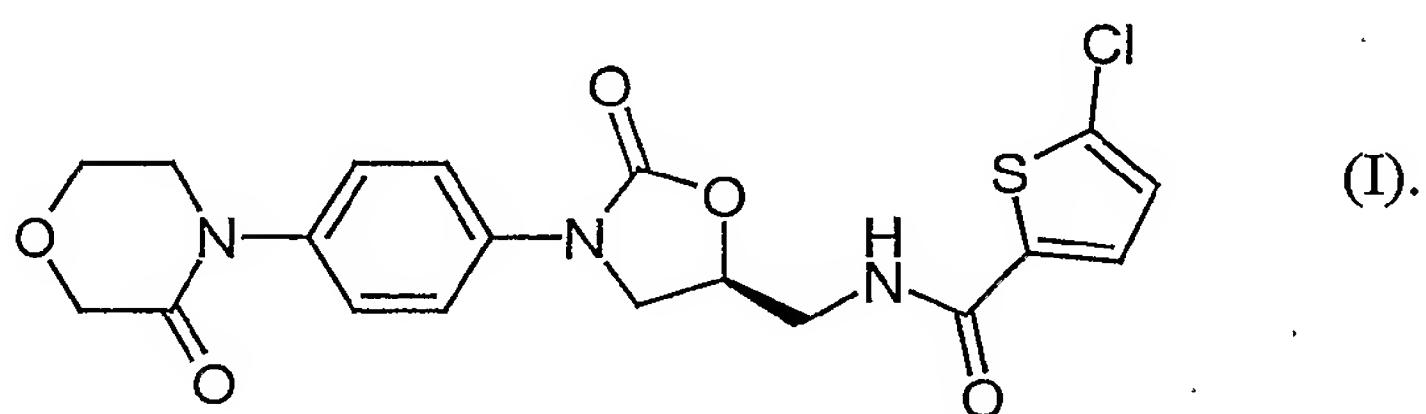
(57) Abstract: The invention relates to a method for producing 5-chloro-N-({5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophene carboxamide starting from 5-chlorothiophene-2-carbonyl chloride, (2S)-3-amino-propane-1,2-diol and 4-(4-aminophenyl)-3-morpholinone.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid ausgehend von 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid, (2S)-3-Amino-propan-1,2-diol und 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon.

Verfahren zur Herstellung von 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid ausgehend von 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid, (2S)-3-Amino-propan-1,2-diol und 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon.

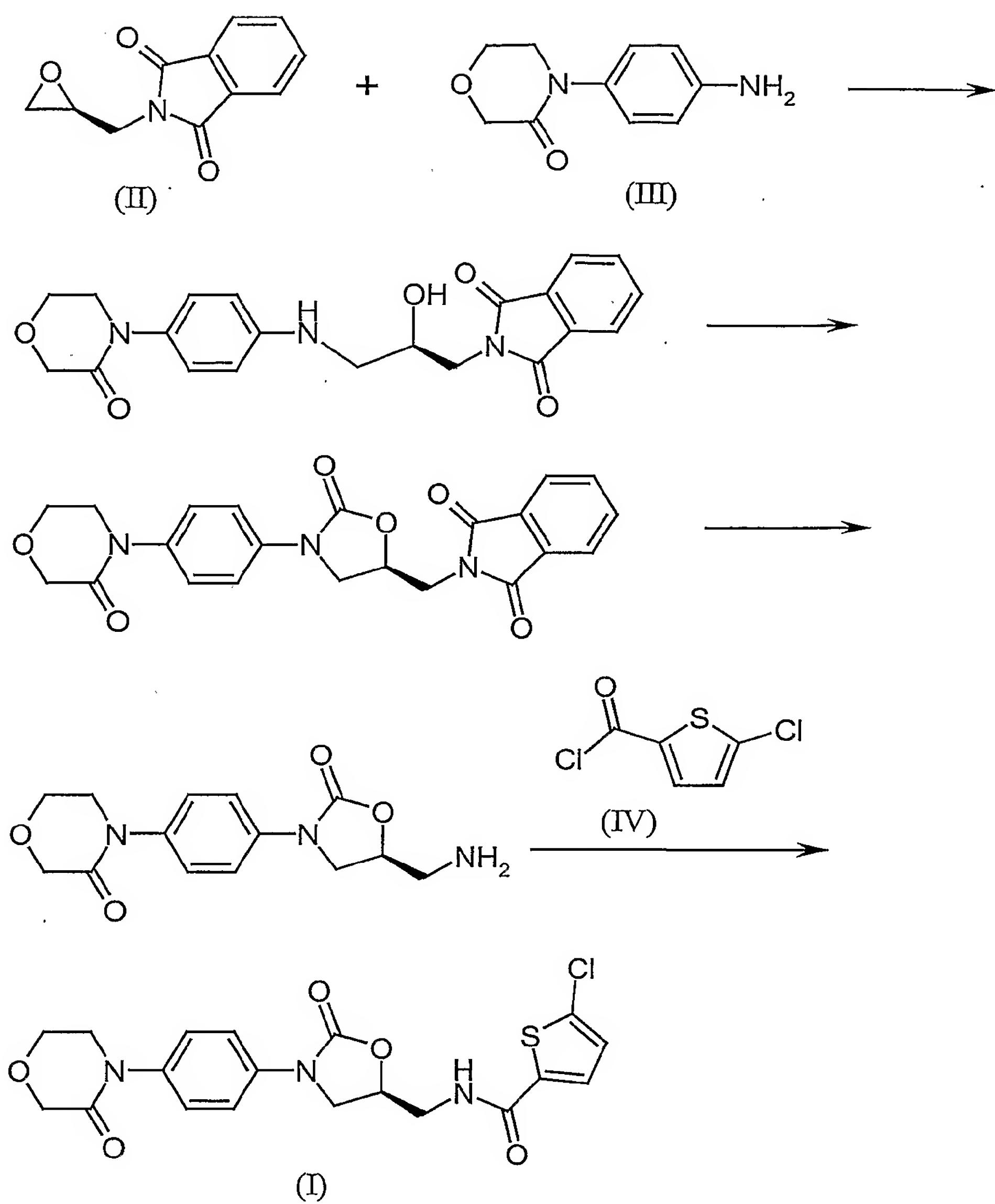
Die Verbindung 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid ist aus WO-A 01/47919 bekannt und entspricht der Formel (I)



Die Verbindung der Formel (I) wirkt als Inhibitor des Blutgerinnungsfaktors Xa und kann als Mittel zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen insbesondere Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen eingesetzt werden.

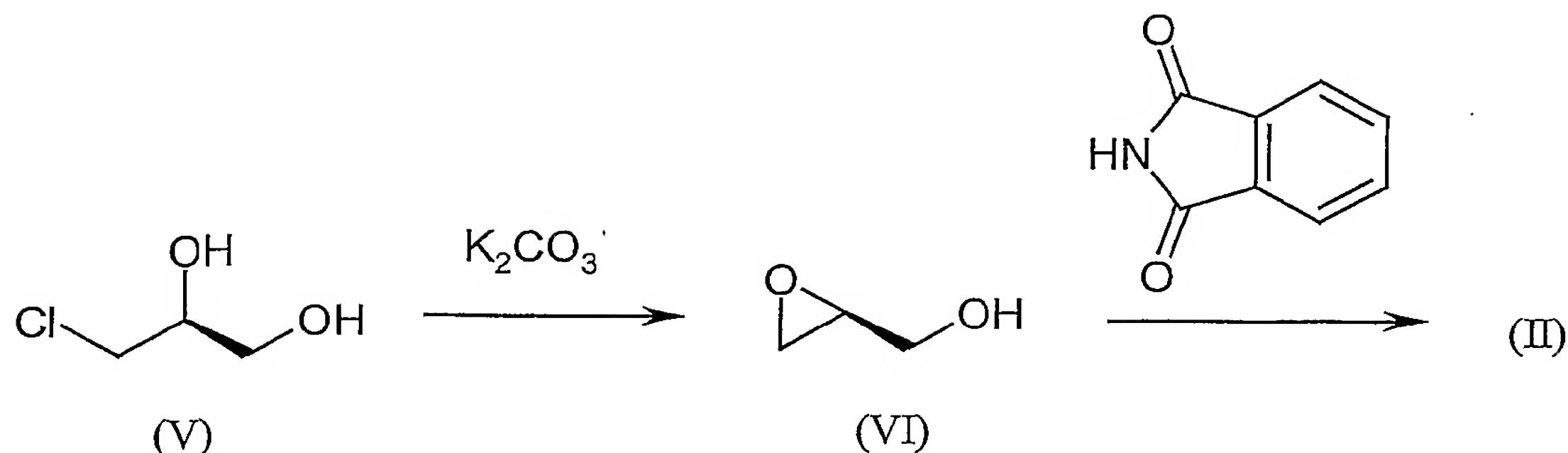
In WO-A 01/47919 ist auch eine Methode zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) ausgehend von 2-[(2S)-2-Oxiranylmethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (II), 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (III) und 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (IV) beschrieben:

- 2 -



Das Epoxyphtalimid (II) wird dabei durch Umsetzung von (2*S*)-1-Chlorpropan-2,3-diol (V) mit Kaliumcarbonat über die Stufe des (*S*)-Glycidols (VI) und anschließende Mitsunobu-Reaktion mit Phtalimid hergestellt:

- 3 -



Das aus WO-A 01/47919 bekannte Verfahren weist verschiedene Nachteile auf, die sich besonders ungünstig bei der Herstellung der Verbindung der Formel (I) in technischem Maßstab auswirken:

So ist das Glycidol (VI) insbesondere in größeren Mengen polymerisationsempfindlich und damit nicht lagerstabil, darüber hinaus toxisch und potentiell carcinogen. Die Mitsunobu-Reaktion bei der Herstellung von Verbindung (II) ist technisch aufwendig, da zum einen bei größeren Ansätzen leicht Racemisierung auftritt. Zum anderen ist die Atomökonomie äußerst unbefriedigend, da in stöchiometrischen Mengen Triphenylphosphinoxid und Diisopropylazodicarboxylat-Hydrazid als Abfallstoffe erzeugt werden. Darüber hinaus wird das Stickstoffatom im Oxazolidinonring des Zielmoleküls (I) Phthalimid-geschützt eingeführt. Der Phthalsäurerest als Schutzgruppe muss aber im weiteren Verlauf der Synthese entfernt werden, was die Anzahl an Stufen erhöht und zusätzlichen Abfall bedeutet.

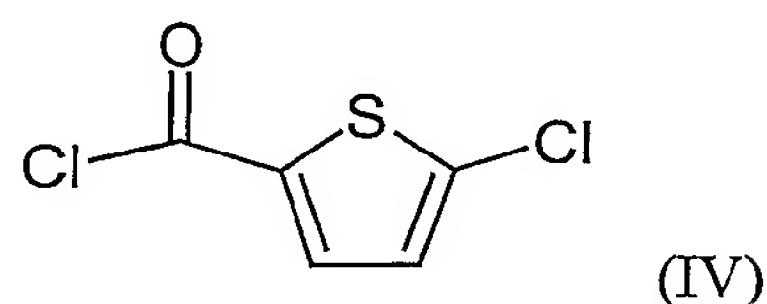
Daraus ergibt sich die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein vereinfachtes Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in großen Mengen bereitzustellen.

Überraschend wurde nun gefunden, dass man die Verbindung der Formel (I) in einer verkürzten Reaktionssequenz unter Verwendung von lagerstabilen und weniger toxischen Ausgangsstoffen ausgehend von 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (IV), (2*S*)-3-Amino-propan-1,2-diol Hydrochlorid (VII) und 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (III) in verbesserter Ausbeute herstellen kann. Hierbei wird auch die

- 4 -

Verwendung von Schutzgruppen vermieden, was die Anzahl an Stufen reduziert und somit die Reaktionszeit verkürzt.

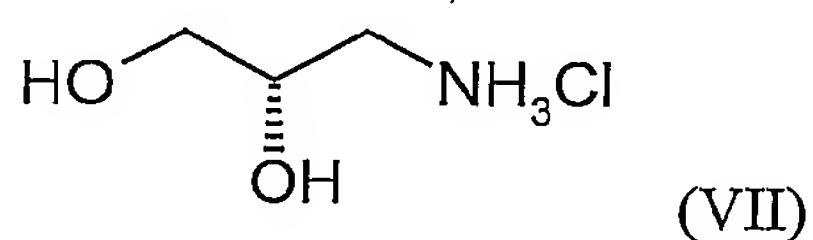
Im ersten Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens wird 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (IV)



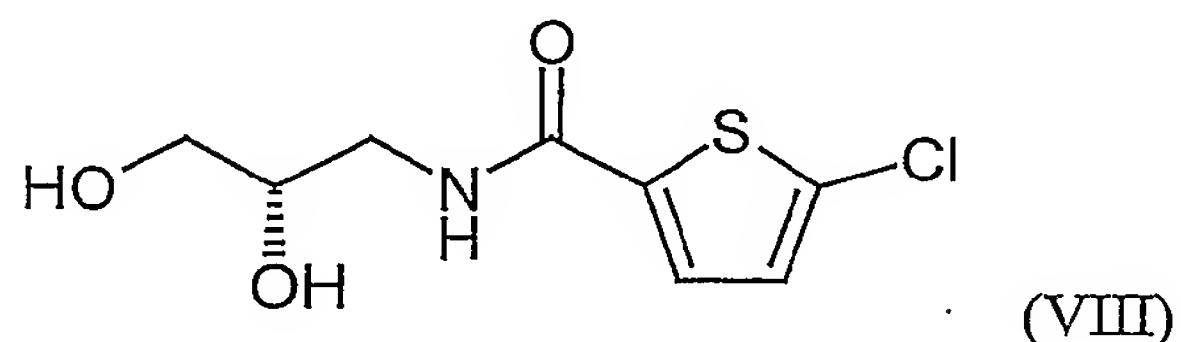
aus 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure hergestellt.

Die Herstellung von Verbindung (IV) kann dabei unter den üblichen Reaktionsbedingungen für die Herstellung von Carbonsäurechloriden aus den entsprechenden Carbonsäuren erfolgen. Bevorzugt ist die Umsetzung von 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure mit Thionylchlorid als Chlorierungsreagenz in Toluol als Lösungsmittel.

Im zweiten Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens wird 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (IV) mit (2*S*)-3-Amino-propan-1,2-diol Hydrochlorid (VII)



zu 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((*S*)-2,3-dihydroxy-propyl)-amid (VIII)

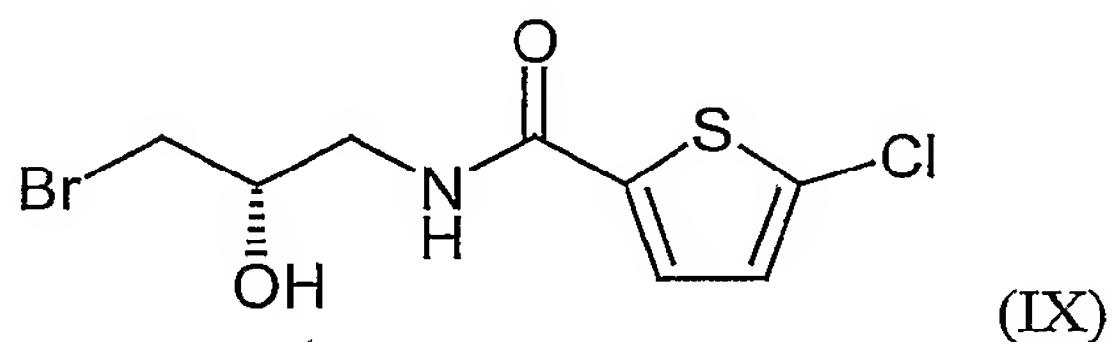


umgesetzt.

- 5 -

Die Reaktion (IV) + (VII) -> (VIII) kann unter den für die Knüpfung von Amidbindungen aus den entsprechenden Carbonsäurechloriden und Aminen üblichen Reaktionsbedingungen erfolgen. Bevorzugt ist ein Zweiphasensystem aus wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und 2-Methyltetrahydrofuran als organischem Lösungsmittel. (2*S*)-3-Amino-propan-1,2-diol wird als freie Base oder als Säure-additionssalz eingesetzt. Bevorzugt ist das Hydrochlorid (VII), das besser kristallisiert als die freie Base und deshalb gut handhabbar ist. Zur Erhöhung der Reaktionsausbeute wird gegebenenfalls entweder ein Überschuss an Amin verwendet oder es wird eine Hilfsbase zugesetzt. Der Zusatz von 1 bis 3, vorzugsweise 2, Äquivalenten einer Hilfsbase wie Natriumhydrogencarbonat ist bevorzugt. Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C, bevorzugt von 5°C bis 30°C.

Im dritten Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens wird 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((*S*)-2,3-dihydroxy-propyl)-amid (VIII) in 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((*S*)-3-brom-2-hydroxy-propyl)-amid (IX)



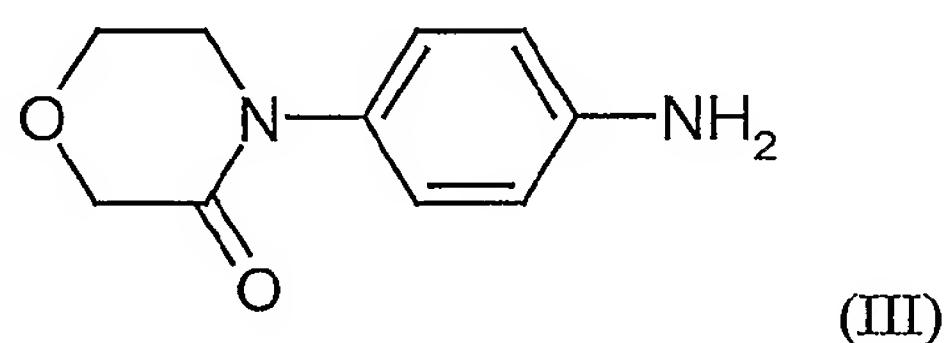
überführt.

Die Umsetzung (VIII) -> (IX) wird mit 1 bis 5 vorzugsweise 3 bis 5, insbesondere 4 Äquivalenten einer Lösung von Bromwasserstoffsäure in Essigsäure, gegebenenfalls in Gegenwart von Essigsäureanhydrid durchgeführt. Die Reaktionstemperatur liegt dabei zwischen 20°C und 80°C, vorzugsweise zwischen 60 und 65°C. Die zugesetzte Methanolmenge kann über einen breiten Bereich variiert werden, vorzugsweise werden 40 bis 80 Mol, insbesondere 50 bis 60 Mol, Methanol pro Mol (VIII)

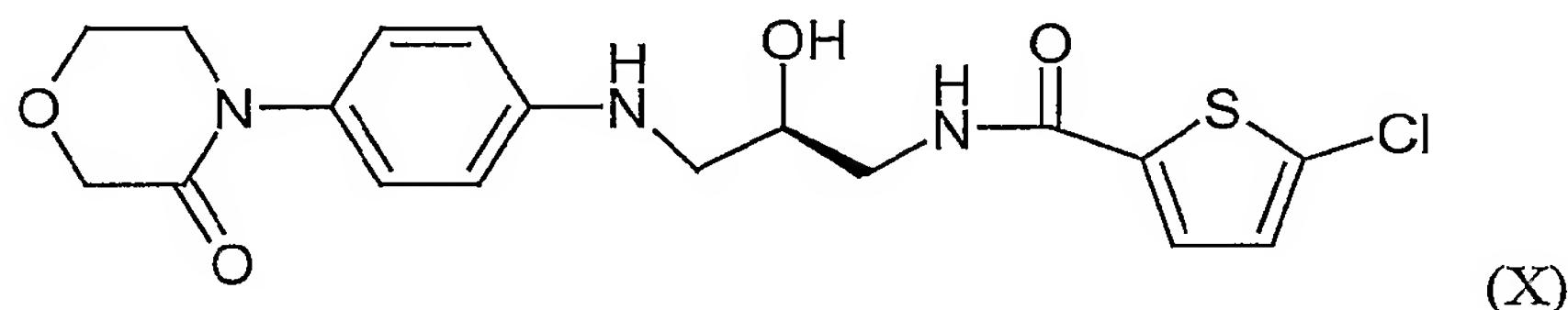
- 6 -

eingesetzt. Für die Aufarbeitung werden die Lösungsmittel abdestilliert, vorzugsweise im Vakuum. Der zurückbleibende Destillationssumpf wird gegebenenfalls vor der Filtration des Produktes noch neutralisiert.

Im vierten Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens wird Chlorthiophen-2-carbonsäure-((S)-3-brom-2-hydroxy-propyl)-amid (IX) mit 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (III)



zu 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-{(R)-2-hydroxy-3-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylamino]-propyl}-amid (X)



umgesetzt.

Das Lösungsmittel für die Reaktion (IX) + (III) \rightarrow (X) kann breit variiert werden, bevorzugt ist Toluol. Die Reaktionstemperatur liegt dabei zwischen 80°C und 200°C, bevorzugt ist ein Bereich zwischen 90°C und 110°C. Die Umsetzung erfolgt gegebenenfalls in Gegenwart einer Hilfsbase wie beispielsweise Triethylamin, Diisopropyethylamin oder Collidin, bevorzugt ist die Verwendung von Collidin. Die Stöchiometrie der Reaktion und die Reaktionszeit sind über einem breiten Bereich variiierbar, bevorzugt ist ein Verhältnis von Verbindung (IX) zu Verbindung (III) zu Collidin von 1.2 zu 1.0 zu 1.0 und eine Reaktionszeit von 4 bis 8, insbesondere von 5 bis 6 Stunden.

- 7 -

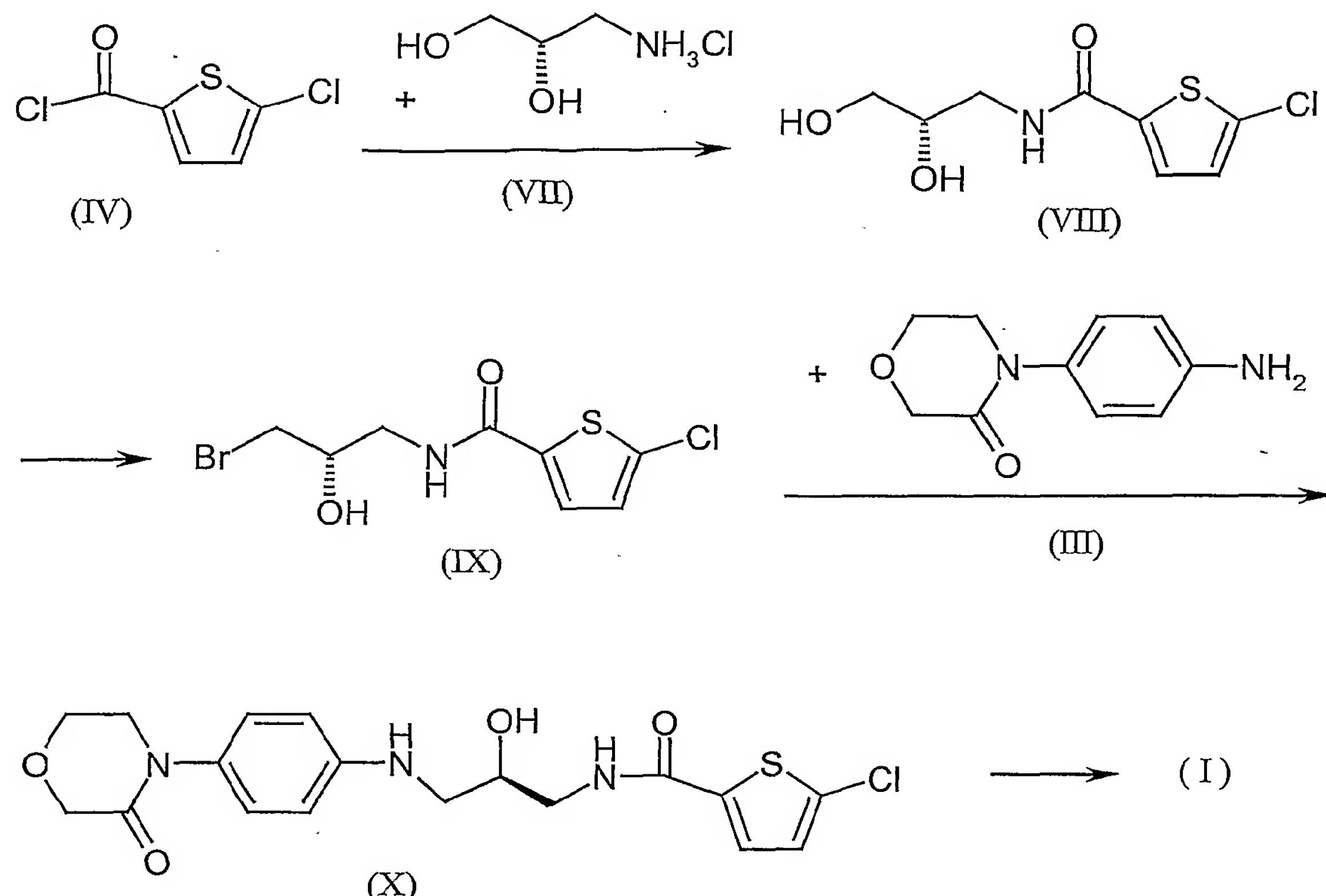
Im fünften Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens wird 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure- $\{(R)\text{-}2\text{-hydroxy-}3\text{-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylamino]-propyl}\}$ -amid (X) mit Phosgen oder einem Phosgenäquivalent zu 5-Chlor-N- $\{((5S)\text{-}2\text{-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}\}\text{-methyl}\}$ -2-thiophencarboxamid (I) umgesetzt.

Bei der Umsetzung (X) \rightarrow (I) werden ein oder mehrere Äquivalente Phosgen oder Phosgenäquivalente in Gegenwart inerter Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische eingesetzt. Phosgenäquivalente sind beispielsweise Phosgeneratzstoffe wie Di- oder Triphosgen oder Kohlenmonoxidäquivalente wie beispielsweise N,N-Carbonylbisimidazol. Bevorzugt ist die Verwendung von 1 bis 2 Äquivalenten, insbesondere 1.1 bis 1.3 Äquivalenten, N,N-Carbonylbisimidazol in einem Lösungsmittelgemisch aus 1-Methyl-2-pyrrolidon und Toluol. Zur Reinigung des Produktes schließt sich gegebenenfalls eine Klärfiltration und/oder eine Umkristallisation an. Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 20°C bis 150°C, bevorzugt von 30°C bis 110°C, insbesondere von 75°C bis 85°C.

Die einzelnen Stufen des erfindungsgemäßen Verfahrens können bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Das folgende Schema fasst die Synthese zusammen:

- 8 -



Die Erfindung wird nachstehend durch ein bevorzugtes Ausführungsbeispiel näher erläutert, auf welches sie jedoch nicht eingeschränkt ist. Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich nachstehend alle Mengenangaben auf Gewichtsprozente.

Synthese von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid (I)

1. Schritt:

5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (IV)

53,6 g 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (kommerziell erhältlich) werden in 344 g Toluol suspendiert und auf 80°C erwärmt. Bei dieser Temperatur werden 47,2 g Thionylchlorid über einen Zeitraum von 20 Minuten zugetropft, anschließend wird 30 Minuten bei 75 bis 80°C und dann zwei Stunden bei Rückflusstemperatur bis zur Beendigung der Gasentwicklung nachgerührt. Nach dem Abkühlen wird das

- 9 -

Reaktionsgemisch bei 30 bis 35°C und einem Druck von 40 bis 48 mbar auf ein Volumen von ca. 200 ml eingeengt. Die so erhaltene Lösung des Säurechlorids in Toluol wird direkt in der nächsten Stufe umgesetzt.

2. Schritt:

5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((S)-2,3-dihydroxy-propyl)-amid (VIII)

461 g Natriumhydrogencarbonat und 350 g (2S)-3-Amino-propan-1,2-diol Hydrochlorid (VII) (kommerziell erhältlich) werden bei 13 bis 15°C in 2,1 l Wasser vorgelegt und mit 950 ml 2-Methyltetrahydrofuran versetzt. Zu dieser Mischung werden unter Kühlung bei 15 bis 18°C 535,3 g 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (ca. 93 %ig) in 180 ml Toluol über einen Zeitraum von zwei Stunden zugetropft. Zur Aufarbeitung werden die Phasen getrennt und die organische Phase wird in mehreren Schritten mit insgesamt 1,5 l Toluol versetzt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Essigsäureethylester gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 593,8 g; entspricht 91,8 % der Theorie.

Schmelzpunkt: 114 bis 114,5°C

3. Schritt:

5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((S)-3-brom-2-hydroxy-propyl)-amid (IX)

Zu einer Suspension von 100 g 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((S)-2,3-dihydroxy-propyl)-amid (VIII) in 250 ml Eisessig werden bei 21 bis 26°C über einen Zeitraum von 30 Minuten 301,7 ml einer 33 %ige Lösung von Bromwasserstoffsäure in Essigsäure zugegeben. Anschließend werden 40 ml Essigsäureanhydrid zugegeben und der Reaktionsansatz wird drei Stunden bei 60 bis 65°C gerührt. Bei 20 bis 25°C werden dann über einen Zeitraum von 30 Minuten 960 ml Methanol zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2,5 Stunden unter Rückfluss und dann über Nacht bei 20 bis 25°C gerührt. Zur Aufarbeitung werden die Lösungsmittel im Vakuum bei ca. 95 mbar abdestilliert. Die zurückbleibende Suspension wird mit 50 ml 1-Butanol und

- 10 -

350 ml Wasser versetzt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 89,8 g; entspricht 70,9 % der Theorie.

Schmelzpunkt: 120°C

4. Schritt:

5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-{(R)-2-hydroxy-3-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylamino]-propyl}-amid (X)

55 g 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((S)-3-brom-2-hydroxy-propyl)-amid (IX) und 29,4 g 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (III) (eine Herstellmethode ist beispielsweise in WO-A 01/47919 auf den Seiten 55 bis 57 beschrieben) werden bei 20 bis 25°C in 500 ml Toluol suspendiert und mit 18,5 g Collidin und 10 ml Ethanol versetzt. Der Reaktionsansatz wird 6 Stunden auf 103 bis 105°C erhitzt und dann in der Hitze mit 50 ml 1-Butanol versetzt. Nach Abkühlen auf 30°C wird das ausgefallene Reaktionsprodukt abgesaugt, mit Toluol und Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 42,0 g; entspricht 61,8 % der Theorie.

Schmelzpunkt: 198,5°C

5. Schritt:

5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid (I)

25 g 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-{(R)-2-hydroxy-3-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylamino]-propyl}-amid (X) werden bei 20 bis 25°C in 250 ml Toluol suspendiert und mit 37,5 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon und 11,9 g N,N-Carbonyldiimidazol versetzt. Der Reaktionsansatz wird 20 Minuten auf 80 bis 83°C und anschließend eine Stunde auf 115°C erhitzt. Nach Abkühlen auf 20°C wird das

- 11 -

ausgefallene Reaktionsprodukt abgesaugt, zweimal mit je 25 ml Wasser gewaschen und bei 60°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 23,7 g; entspricht 91,5 % der Theorie.

Schmelzpunkt: 230°C

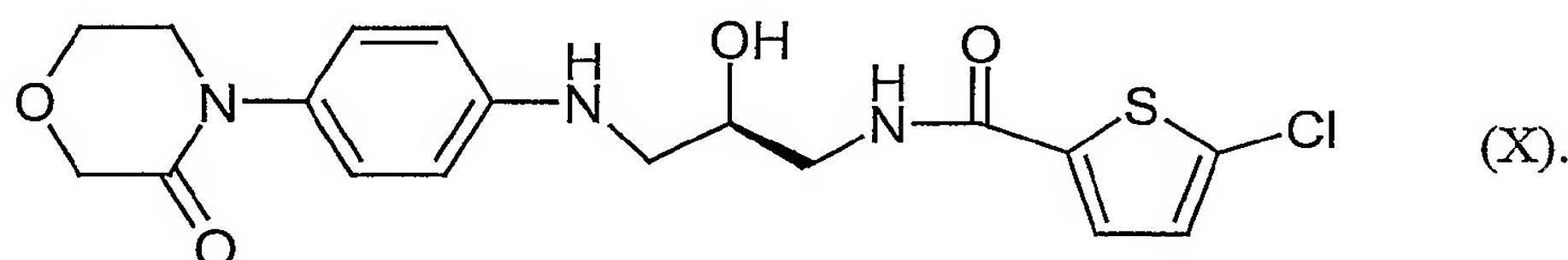
Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man
in einem ersten Schritt durch Chlorierung von 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (IV) herstellt, dieses dann
in einem zweiten Schritt mit (2S)-3-Amino-propan-1,2-diol Hydrochlorid (VII) zu 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((S)-2,3-dihydroxy-propyl)-amid (VIII) umsetzt, dieses dann
in einem dritten Schritt in 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((S)-3-brom-2-hydroxy-propyl)-amid (IX) überführt, dieses dann
in einem vierten Schritt durch Umsetzung mit 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (III) in 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-{(R)-2-hydroxy-3-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylamino]-propyl}-amid (X) überführt und dieses dann
in einem fünften Schritt mit Phosgen oder einem Phosgenäquivalent umsetzt.
2. Verfahren zur Herstellung von 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((S)-2,3-dihydroxy-propyl)-amid (VIII), dadurch gekennzeichnet, dass man 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (IV) mit (2S)-3-Amino-propan-1,2-diol Hydrochlorid (VII) umsetzt.
3. Verfahren zur Herstellung von 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((S)-3-brom-2-hydroxy-propyl)-amid (IX) aus 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((S)-2,3-dihydroxy-propyl)-amid (VIII).

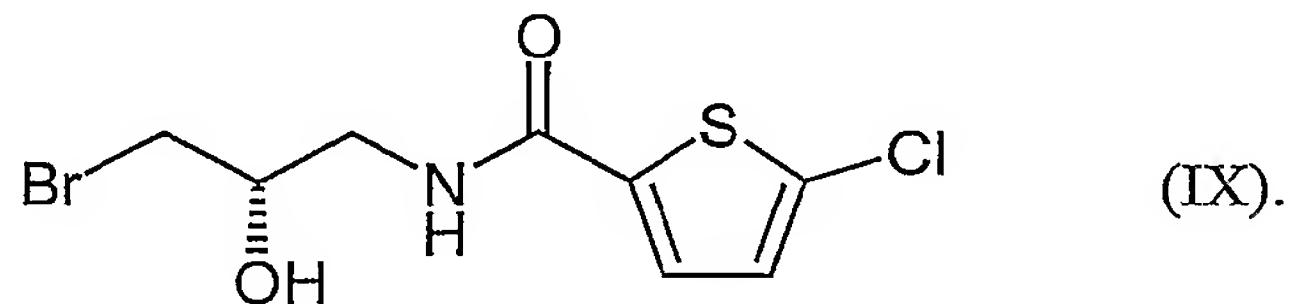
4. Verfahren zur Herstellung von 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure- $\{(R)\text{-}2\text{-hydroxy-3-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylamino]-propyl}\}\text{-amid}$ (X), dadurch gekennzeichnet, dass man 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure- $\{(S)\text{-}3\text{-brom-2-hydroxy-propyl}\}\text{-amid}$ (IX) mit 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (III) umsetzt.
5. Verfahren zur Herstellung von 5-Chlor- $N\text{-}\{((5S)\text{-}2\text{-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}\}\text{-methyl}\}\text{-2-thiophencarboxamid}$ der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure- $\{(R)\text{-}2\text{-hydroxy-3-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylamino]-propyl}\}\text{-amid}$ (X) mit Phosgen oder einem Phosgenäquivalent umsetzt.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Phosgenäquivalent N,N-Carbonyldiimidazol ist.
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass 1.1 bis 1.3 Äquivalente N,N-Carbonyldiimidazol eingesetzt werden.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in einem Lösungsmittelgemisch aus 1-Methyl-2-pyrrolidon und Toluol stattfindet.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass das 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure- $\{(R)\text{-}2\text{-hydroxy-3-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylamino]-propyl}\}\text{-amid}$ (X) durch Umsetzung von 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure- $\{(S)\text{-}3\text{-brom-2-hydroxy-propyl}\}\text{-amid}$ (IX) mit 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (III) hergestellt wird.

- 14 -

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass das 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-((*S*)-3-brom-2-hydroxy-propyl)-amid (IX) durch Umsetzung von 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((*S*)-2,3-dihydroxy-propyl)-amid (VIII) hergestellt wird.
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass das 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-((*S*)-2,3-dihydroxy-propyl)-amid (VIII) durch Umsetzung von 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (IV) mit (2*S*)-3-Amino-propan-1,2-diol Hydrochlorid (VII) hergestellt wird.
12. 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure- {(*R*)-2-hydroxy-3-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylamino]-propyl}-amid der Formel (X)



13. 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((*S*)-3-brom-2-hydroxy-propyl)-amid der Formel (IX)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/14871

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D413/14 C07D413/12 C07D333/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, INSPEC, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/000256 A (PERNERSTORFER JOSEF ; POHLMANN JENS (DE); BAYER AG (DE); LAMPE THOMAS) 3 January 2003 (2003-01-03) examples 63,97 the whole document	5-9,12
A	-----	1,2,4, 10,11
A	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002278203 Database accession no. 8822985 abstract	2
A	& J.ORG.CHEM, vol. 67, no. 11, 2002, pages 3933-3936, figure 2; examples 9,10	2

	-/-	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- A• document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- E• earlier document but published on or after the international filing date
- L• document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- O• document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- P• document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- T• later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- X• document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- Y• document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- &• document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 April 2004

Date of mailing of the international search report

13/05/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Von Daacke, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/14871

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/47919 A (POHLMANN JENS ; BAYER AG (DE); LAMPE THOMAS (DE); ROEHRIG SUSANNE (DE)) 5 July 2001 (2001-07-05) cited in the application the whole document -----	1,2,4-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/14871

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 03000256	A	03-01-2003	DE CA CZ WO	10129725 A1 2451258 A1 20033451 A3 03000256 A1	02-01-2003 03-01-2003 17-03-2004 03-01-2003
WO 0147919	A	05-07-2001	DE AU BG BR CA CN CZ EE WO EP HU JP NO SK TR US ZA	19962924 A1 2841401 A 106825 A 0017050 A 2396561 A1 1434822 T 20022202 A3 200200341 A 0147919 A1 1261606 A1 0203902 A2 2003519141 T 20023043 A 9082002 A3 200201636 T2 2003153610 A1 200204188 A	05-07-2001 09-07-2001 28-02-2003 05-11-2002 05-07-2001 06-08-2003 13-11-2002 15-10-2003 05-07-2001 04-12-2002 28-03-2003 17-06-2003 14-08-2002 01-04-2003 21-10-2002 14-08-2003 27-05-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/14871

A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes
IPK 7 C07D413/14 C07D413/12 C07D333/44

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, INSPEC, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 03/000256 A (PERNERSTORFER JOSEF ; POHLMANN JENS (DE); BAYER AG (DE); LAMPE THOMAS) 3. Januar 2003 (2003-01-03) Beispiele 63,97 das ganze Dokument	5-9, 12
A	-----	1, 2, 4, 10, 11
A	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002278203 Database accession no. 8822985	2
A	Zusammenfassung & J.ORG.CHEM, Bd. 67, Nr. 11, 2002, Seiten 3933-3936, Abbildung 2; Beispiele 9,10	2
	----- -/-	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
 "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
 "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelde datum veröffentlicht worden ist
 "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
 "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
 "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmelde datum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelde datum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
 "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
 "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
 "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
27. April 2004	13/05/2004
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Von Daacke, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/14871

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 01/47919 A (POHLMANN JENS ; BAYER AG (DE); LAMPE THOMAS (DE); ROEHRIG SUSANNE (DE)) 5. Juli 2001 (2001-07-05) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1,2,4-13

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

 Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/14871

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 03000256	A	03-01-2003	DE CA CZ WO	10129725 A1 2451258 A1 20033451 A3 03000256 A1		02-01-2003 03-01-2003 17-03-2004 03-01-2003
WO 0147919	A	05-07-2001	DE AU BG BR CA CN CZ EE WO EP HU JP NO SK TR US ZA	19962924 A1 2841401 A 106825 A 0017050 A 2396561 A1 1434822 T 20022202 A3 200200341 A 0147919 A1 1261606 A1 0203902 A2 2003519141 T 20023043 A 9082002 A3 200201636 T2 2003153610 A1 200204188 A		05-07-2001 09-07-2001 28-02-2003 05-11-2002 05-07-2001 06-08-2003 13-11-2002 15-10-2003 05-07-2001 04-12-2002 28-03-2003 17-06-2003 14-08-2002 01-04-2003 21-10-2002 14-08-2003 27-05-2003